

PAT-NO: WO000103917A2

DOCUMENT-IDENTIFIER: WO 103917 A2

TITLE: MULTILAYERED FILM CONTAINING AN ACTIVE SUBSTANCE  
AND MADE OF  
CROSS-LINKED HYDROPHILIC POLYMERS

PUBN-DATE: January 18, 2001

INVENTOR-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
RUPPRECHT, HERBERT	DE
ZINZEN, STEPHAN	DE

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
GRUENENTHAL GMBH	DE
RUPPRECHT HERBERT	DE
ZINZEN STEPHAN	DE

APPL-NO: EP00005824

APPL-DATE: June 23, 2000

PRIORITY-DATA: DE19932603A (July 13, 1999)

INT-CL (IPC): B32B027/00

EUR-CL (EPC): A61K009/00 ; A61K009/70,C08B015/00  
,C08B037/00 ,C08B037/00

ABSTRACT:

CHG DATE=20010803 STATUS=O>The invention relates to a multilayered film which contains an active substance and which is made of film-forming polymers. The inventive film comprises at least one covering layer, at least one layer containing said active substance, and an adhesive layer. The invention also relates to a method and a device for the production of said film, in addition to the preferred use thereof as a transmucosal galenic formulation.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
18. Januar 2001 (18.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 01/03917 A2

(51) Internationale Patentklassifikation: B32B 27/00

(DE). ZINZEN, Stephan [DE/DE]; Lattenkamp 15,  
D-22299 Hamburg (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05824

(22) Internationales Anmeldedatum:  
23. Juni 2000 (23.06.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 32 603.7 13. Juli 1999 (13.07.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstraße 6,  
D-52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RUPPRECHT, Her-  
bert [DE/DE]; Machthildstraße 47, D-93053 Regensburg

(81) Bestimmungsstaaten (national): AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES,  
FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT,  
UA, UG, US, UZ, VN, ZA.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE).

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: MULTILAYERED FILM CONTAINING AN ACTIVE SUBSTANCE AND MADE OF CROSS-LINKED  
HYDROPHILIC POLYMERS

(54) Bezeichnung: WIRKSTOFFHALTIGEN MEHRSCHICHTFILM AUS IN SITU VERNETZTEN HYDROPHILEN POLY-  
MEREN

(57) Abstract: The invention relates to a multilayered film which contains an active substance and which is made of film-forming  
polymers. The inventive film comprises at least one covering layer, at least one layer containing said active substance, and an adhesive  
layer. The invention also relates to a method and a device for the production of said film, in addition to the preferred use thereof as  
a transmucosal galenic formulation.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft einen wirkstoffhaltigen Mehrschichtfilm aus filmbildenden Polymeren  
mit einer Deckschicht, mindestens einer wirkstoffhaltigen Schicht und einer Haftschrift, ein Verfahren und eine Vorrichtung zu  
dessen Herstellung, sowie dessen bevorzugte Verwendung als transmembranöse Arzneimittelform.

WO 01/03917 A2

## **Wirkstoffhaltigen Mehrschichtfilm aus in situ vernetzten hydrophilen Polymeren**

5

Die vorliegende Erfindung betrifft einen wirkstoffhaltigen Mehrschichtfilm aus filmbildenden Polymeren mit einer Deckschicht, mindestens einer wirkstoffhaltigen Schicht und einer Haftschrift, ein Verfahren und eine Vorrichtung zu dessen Herstellung, sowie dessen Verwendung.

10

Die Abgabe von Wirkstoffen aus wirkstoffhaltigen Mehrschichtfilm gewinnt heutzutage zunehmend an Bedeutung. Diese Mehrschichtfilme bestehen aus einer Deckschicht, die den Mehrschichtfilm u. a. vor unerwünschten Einflüssen schützt, einer wirkstoffhaltigen Schicht und einer Haftschrift, mit der der Mehrschichtfilm an dem Ort, an dem der Wirkstoff abgegeben werden soll, befestigt wird.

15

Insbesondere die Verabreichung von Arzneistoffen über transmucosale Applikation mittels eines Mehrschichtfilms hat sich sowohl für die lokale als auch für die systemische Therapie als sehr vorteilhaft erwiesen.

20

Die Herstellung von Filmen, welche die Anforderungen zur Applikation in der Mundhöhle hinsichtlich Dicke, Flexibilität, Mucoadhäsion, Steuerung der Wirkstoffliberation und Verträglichkeit erfüllen, stößt jedoch bisher auf große technologische Schwierigkeiten. So muß zur Aufrechterhaltung der Langzeitwirkung, insbesondere aber für die Deckschicht eine Unlöslichkeit im wässrigen Milieu des Applikationsortes gefordert werden. Dies bedingt den Einsatz von wasserunlöslichen Polymeren wie z. B. Ethylcellulose, Polymethylmethacrylaten u. ä.; d. h. Substanzen, die sich nur in organischen Lösungsmitteln oder in Form von komplizierten Latex- oder Pseudolatexdispersionen entsprechend verarbeiten lassen, wodurch sich

25

30

sowohl ökologische als auch ökonomische Nachteile ergeben. Da diese Mehrschichtfilme i.d.R. durch ein Gießverfahren hergestellt werden, ergeben sich darüber hinaus auch erhebliche Probleme bei der Übertragung des Herstellungsverfahrens aus dem Labor- in den Produktionsmaßstab.

5

Es stellt sich deshalb die Aufgabe, einen Mehrschichtfilm, ein Verfahren und eine Vorrichtung zu dessen Herstellung zur Verfügung zu stellen, die die Nachteile des Standes der Technik nicht aufweisen.

- 10 Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Bereitstellung eines Mehrschichtfilms aus filmbildenden Polymeren umfassend einer Deckschicht, mindestens eine wirkstoffhaltige Schicht und einer Haftschicht gelöst, wobei die Deckschicht und/oder die wirkstoffhaltige Schicht aus in situ vernetzten hydrophilen Polymeren bestehen, die nicht mehr
- 15 wasserlöslich, ggf. nur noch wasserquellbar sind.

- In situ vernetzt im Sinne der Erfindung bedeutet, daß das filmbildende Polymer und ein geeignetes Vernetzungsmittel getrennt voneinander auf eine vorzugsweise glatte Oberfläche aufgebracht werden und sich dort
- 20 vermischen, wobei es nach deren Vermischung zu einer in situ Vernetzung kommt.

- Die Deckschicht dient zur mechanischen Stabilisierung des Mehrschichtfilms, zum Schutz des in der wirkstoffhaltigen Schicht
- 25 eingeschlossenen Wirkstoffes sowie als Barriere gegen die Wirkstoffdiffusion, so daß eine unidirektionale Freisetzung des Wirkstoffes durch die Haftschicht zu dem Ort erfolgt, an dem der Mehrschichtfilm angeklebt ist.

Die Deckschicht kann aus einem beliebigen filmbildenden, wasserlöslichen Polymeren und geeigneten Vernetzungsmitteln hergestellt werden, wie sie z.B. bei Abletshauser, C.; Schneider, R.; Rupprecht, H.: Film coating of pellets with insoluble polymers obtained by "in situ" crosslinking in the fluidized bed. J. Control. Rel 27, 149 - 156 (1993) oder bei Abletshauser, C.; Rupprecht, H.: Self supporting polymer films crosslinked "in situ" by simultaneous spraying of component solutions. Farm. Vestn. 45, 297 - 309 (1994) beschrieben sind, die hiermit als Referenz eingeführt werden und somit Teil der Offenbarung sind.

- 10 Vorzugsweise basiert die Deckschicht jedoch auf Celluloseether, vorzugsweise Hydroxyethylcellulose und/oder Methylcellulose, besonders bevorzugt Methylhydroxypropylcellulose, wobei die Celluloseether vorzugsweise mit phenolischen Substanzen, besonders bevorzugt mit Tannin vernetzt sind.
- 15 Zur Optimierung der Filmeigenschaften kann das Mengenverhältnis Polymer/Vernetzungsmittel in einem breiten Bereich variiert werden. Vorzugsweise beträgt das Mengenverhältnis jedoch 4:1 bis 1:1.

Ganz besonders bevorzugt basiert die Deckschicht aus mit Tannin vernetzter Methylhydroxypropylcellulose, wobei das Vernetzungsverhältnis zwischen 4:1 und 1:2 beträgt.

- Ebenfalls bevorzugt basiert die Deckschicht auf anionischen Polymeren, vorzugsweise Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylate oder Carragenate, besonders bevorzugt Natriumalginat, wobei die anionischen Polymere vorzugsweise mit anorganischen Ionen, besonders bevorzugt Calciumionen, oder vorzugsweise mit Polykationen, besonders bevorzugt Chitosan vernetzt sind.

Weitere bevorzugte Deckschichtmaterialien sind Filme aus Mischungen von Tannin vernetzter Methylhydroxypropylcellulose mit Latexdispersionen von Ethylcellulose, geeigneten Polymethylmethacrylate, wie z. B. Eudragit RS, Eudragit E ect., von Röhm Pharma GmbH, Darmstadt.

5

Als Deckschichten kommen außerdem besonders bevorzugt vorgefertigte Folien aus wasserundurchlässigen, oberflächig hydrophilen Materialien wie Polyamiden in Frage.

- 10 Die Deckschicht kann auch aus einer Mischung von Polymeren hergestellt werden, um z.B. die Eigenschaften dieser Schicht zu optimieren.

Die Funktion der Deckschicht läßt sich erfindungsgemäß weiter durch Einbringen von Farbstoffpigmenten wie z. B. Eisenoxide, Titandioxid ect.

- 15 und/oder durch Süß- und / oder Aromastoffen sowie ggf. durch weitere Hilfsstoffe zur Optimierung der Gebrauchseigenschaften, vorzugsweise als Arzneimittelform erweitern.

Vorzugsweise beträgt die Schichtdicke der Deckschicht zwischen 30 und

- 20 100 µm, besonders bevorzugt zwischen 40 und 60 µm.

Der Mehrschichtfilm weist erfindungsgemäß mindestens eine wirkstoffhaltige Schicht auf, die sich unmittelbar an die Deckschicht anschließt. Diese Schicht dient erfindungsgemäß als Wirkstoffmatrix.

- 25 Die wirkstoffhaltige Schicht kann aus einem beliebigen filmbildenden, wasserlöslichen Polymeren und geeigneten Vernetzungsmitteln hergestellt werden, wie sie z.B. bei Abletshauser, C.; Schneider, R.; Rupprecht, H.: Film coating of pellets with insoluble polymers obtained by "in situ" crosslinking in the fluidized bed. J. Control. Rel 27, 149 - 156 (1993) oder bei Abletshauser,

C.; Rupprecht, H.: Self supporting polymer films crosslinked "in situ" by simultaneous spraying of component solutions. Farm. Vestn. 45, 297 - 309 (1994) beschrieben sind, die hiermit als Referenz eingeführt werden und somit Teil der Offenbarung sind.

5 Vorzugsweise basiert die wirkstoffhaltige Schicht jedoch auf Celluloseether, vorzugsweise Hydroxyethylcellulose und/oder Methylcellulose, besonders bevorzugt Methylhydroxypropylcellulose, wobei die Celluloseether vorzugsweise mit phenolischen Substanzen, besonders bevorzugt mit Tannin vernetzt sind.

10

Zur Optimierung der Filmeigenschaften kann das Mengenverhältnis Polymer/Vernetzungsmittel in einem breiten Bereich variiert werden. Vorzugsweise beträgt das Mengenverhältnis jedoch 4:1 bis 1:1.

15 Ebenfalls bevorzugt basiert die wirkstoffhaltige Schicht auf anionischen Polymeren, vorzugsweise Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylate oder Carragenate, besonders bevorzugt Natriumalginat, wobei die anionischen Polymere vorzugsweise mit anorganischen Ionen, besonders bevorzugt Kalciumionen oder vorzugsweise mit Polykationen, besonders bevorzugt  
20 Chitosan vernetzt sind.

Die wirkstoffhaltige Schicht kann auch aus einer Mischung von Polymeren hergestellt werden, um z.B. die Wirkstofffreisetzung aus dieser Schicht und/oder deren Stabilität zu optimieren. Vorzugsweise basiert die  
25 wirkstoffhaltige Schicht auf mit Tannin vernetzter Methylhydroxypropylcellulose, der zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung und zur besseren Haftung an der Deck- bzw. Haftschrift weitere Polymere, vorzugsweise mit Kalciumionen vernetztes Alginat, besonders bevorzugt Polyacrylsäure (z.B. Carpol 934 P der Firma BF Goodrich, Cleveland, Ohio,  
30 USA) in Mengen von 5-50 Gew.-% bezogen auf das Polym r d r

wirkstoffhaltigen Schicht, z. B. der Methylhydroxypropylcellulose, zugesetzt wird.

5 Der erfindungsgemäße Mehrschichtfilm weist eine oder mehrere  
wirkstoffhaltige Schichten auf. Diese Schichten enthalten vorzugsweise  
denselben Wirkstoff, wobei jede Schicht jeweils über ein anderes  
Freisetzungsprofil verfügt. Ebenfalls bevorzugt weisen diese Schichten  
jeweils mehrere Wirkstoffe auf, wobei die Schichten darüber hinaus  
vorzugsweise jeweils über unterschiedliche Freisetzungsprofile verfügen.

10 In den jeweiligen wirkstoffhaltigen Schichten ist/sind der/die Wirkstoff(e)  
vorzugsweise im wesentlichen über die gesamte Schicht gleichmäßig  
verteilt. Ebenfalls bevorzugt weist die wirkstoffhaltige Schicht bezüglich des  
jeweiligen Wirkstoffes jedoch horizontale und/oder vertikale Gradienten auf.  
15 Weiterhin bevorzugt ist der jeweilige Wirkstoff in bestimmten horizontalen  
und/oder vertikalen Segmenten der wirkstoffhaltigen Schicht konzentriert.

Um ein gewisses Freigabeprofil zu erreichen, kann es z.B. wünschenswert  
sein wirkstofffreie Teilschichten zu haben.

20 Die Dicke der wirkstoffhaltigen Schicht wird erfindungsgemäß der zu  
inkorporierenden Wirkstoffmenge angepaßt. Vorzugsweise beträgt die  
Schichtdicke der wirkstoffhaltigen Schichten jeweils zwischen 30 und 100  
µm, besonders bevorzugt zwischen 40 und 60 µm.

25 Bezüglich der in der wirkstoffhaltigen Schicht enthaltenen Wirkstoffe gibt es  
prinzipiell keine Einschränkung. Vorzugsweise sind die Wirkstoffe jedoch  
Duftstoffe, Aromen, Diagnostica, Pflanzenschutzmittel, pharmazeutische  
Wirkstoffe, Vitamine, Nährstoffe und/oder Düngemittel. Als pharmazeutische  
Wirkstoffe können Analgetica, Antiallergica, Antibiotica, Antiemetica,  
30 Antiseptica, Antihistaminica, Antihypertonia, Appetitzügler, Cardiaca,  
Chemotherapeutica, Enzympräparate, Hormone, Immunmodulatoren,



Lokalanästhetica, Psychopharmaka, Spasmolytica, Virustatica, Vitamine und Zytostatica verwendet werden.

- Geeignete Wirkstoffe sind, Diamorphin, Alfentanil, Sufentanyl, Pentazocin,  
5 Buprenorphin, Nefopam, Flupirtin, Tramadol, Oxycodon, Metamizol,  
Propyphenazon, Phenazone, Nifenazon, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon,  
Mofebutazon, Diflunisal, Meptazinol, Methadon, Pethidin, Meloxicam,  
Fenbufen, Mefenamisäure, Tenoxicam, Azapropazon, Piritramid, Tramadol,  
Amantadin, Benzotropin, Procyclidin, Moclobemid, Tranylcypromid,  
10 Maprotilin, Doxepin, Opipramol, Desipramin, Imipramin, Fluroxamin,  
Paroxetin, Trazodon, Viloxazin, Fluphenazin, Perphenazin, Promethazin,  
Thioridazin, Triflupromazin, Prothipendyl, Tiotixen, Chlorprothixen,  
Pipamperon, Pimozid, Fenethyllin, Trifluoperazin, Thioridazin, Oxazepam,  
Alprazolam, Clobazam, Piracetam, Melfalan, Cyclophosphamid, Trofosfamid,  
15 Chlorambucil, Lomustin, Busulfan, Prednimustin, Mercaptopurin, Thioguanin,  
Hydroxycarbamid, Altretamin, Procarbazin, Lisurid, Methysergid, Pizotifen,  
Roxatidin, Pirenzipin, Proglumid, Bromoprid, Pheniramin, Dimethinden,  
Tritoqualin, Loratadin, Doxylamin, Mequitazin, Dexchlorpheniramin,  
Triprolidin, Oxatomid, Moxonidin, Doxazosin, Urapidil, Dihydralazin,  
20 Deserpidin, Alprenolol, Bupranolol, Penbutolol, Esmolol, Ciliprolol,  
Metipranolol, Nadolol, Quinapril, Fosinopril, Cilazapril, Democlocyclin,  
Lymecyclin, Oxytetracyclin, Sulfamethopyrazin, Aerosoxacin, Becampicillin,  
Piperacillin, Pivampicillin, Cloxacillin, Flucloxacillin, Metronidazol,  
Clindamycin, Cefaclor, Cefpodoxim, Cephalexin, Cefradin, Pirbuterol,  
25 Orciprenalin, Clenbuterol, Procaterol, Cholintheophyllinat, Theophyllin-  
ethylenediamin, Ketofen, Viquidil, Procainamid, Mexiletin, Tocainid,  
Ipratropium, Tobutamid, Gliquidon, Gliborurid, Tolazamid, Acarbose und

pharmazeutisch aktive Salze oder Ester der vorgenannten Wirkstoffe sowie Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Wirkstoffe oder deren Salze oder Ester.

Geeignete Wirkstoffe sind beispielsweise Acebutolol, Acetylcystein,  
5 Acetylsalicylsäure, Aciclovir, Albrazolam, Alfalcidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amikacin, Amiloride, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbic Acid, Aspartam, Astemizole, Atenolol, Beclometason, Benserazid, Benzalkonium Hydrodrochlorid, Benzocain, Benzoessäure, Betametasone, Bezafibrate, Biotin, Biperiden,  
10 Bisoprolol, Bromacepam, Bromhexine, Bromocriptine, Budesonide, Bufexamac, Buflomedil, Buspirone, Coffein, Campher, Captopril, Carbamapine, Carbidopa, Carboplatin, Cefaclor, Cefalexin, Cefadroxil, Cefazolin, Cefixime, Cefotaxim, Ceftazidin, Ceftriaxon, Cefuroxim, Celedilin, Chloramhenicol, Chlorhexidin, Chlorpheniramin, Chlortalidon, Cholin,  
15 Ciclosporin, Cilastatin, Cimetidin, Ciprofloxacin, Cisaprid, Cisplatin, Clarithromycin, Clavulansäure, Clomibramin, Clonazepam, Clonidin Clotrimazol, Codein, Colestyramin, Cromoglicinsäure, Cyanocobalamin, Cyproteron, Desogetrel, Dexamethason, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dextropropoxiphen, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodein,  
20 Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Diltiazem, Diphenhydramin, Dipyridamol, Dipyrone, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, Doxycyclin, Enalapril, Ephedrin, Epinephrine, Ergocalciferol, Ergotamin, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposid, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenoterol, Fentanyl, Flavin Mononucleotid, Fluconazol, Flunarizin,  
25 Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Furosemid, Gallopamil, Gemfibrozil, Gentaminicin, Ginkgo Biloba, Glibenclamid, Glipizid, Glozapin, Glycyrrhiza Glabra, Griseofulvin, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazid, Hydrocodon, Hydrocortison, Hydromorphon, Ipratropium

- Hydroxide, Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbid  
Dinitrat, Isosorbid Mononitrat, Isotretionin, Ketotifen, Ketoconazol,  
Ketoprofen, Ketorolac, Labatalon, Lactulose, Lecithin, Levocarnitin,  
Levodopa, Levoglutamid, Levonorgestrel, Levothyroxin, Lidocain, Lipase,  
5 Lipramin, Lisinopril, Loperamid, Lorazepam, Lovastatin,  
Medroxyprogesteron, Menthol, Methotrexat, Methyldopa, Methylprednisolon,  
Metoclopramid, Metoprolol, Miconazol, Midazolam, Minocyclin, Monoxidil,  
Misoprostol, Morphin, Multivitamine und Mineralien, N-Methylephedrin,  
Naftidrofuril, Naproxen, Neomycin, Nocardipin, Nicergolin, Nicotinamid,  
10 Nicotin, Nicotinsäure, Nifedipin, Nimodipin, Nitrazepam, Nitrendipin,  
Nizatidin, Norethisteron, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptylin, Nystatin,  
Ofloxacin, Omeprazol, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol,  
Pantothensäure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Phenobarbital,  
Phenoxifyllin, Phenoxymethylpenicillin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin,  
15 Phenytoin Piroxicam, Polymyxin B, Povidone-Iod, Pravastatin, Prazepam,  
Prazosin, Prednisolon, Prednison, Propafenon, Propranolol, Proxyphyllin,  
Pseudoephedrin, Pyridoxine, Chinidin, Ramipril, Ranitidin, Reserpin, Retinol,  
Riboflavin, Rifampicin, Rutosid, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin,  
Salicylsäure, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Sucralfat,  
20 Sulbactam, Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Sulpirid, Tamoxifen, Tegafur,  
Teprenon, Terazosin, Terbutalin, Terfenadin, Tetracyclin, Theophyllin,  
Thiamin, Ticlopidin, Timolol, Tranexamsäure, Tretinoin, Triamcinolone  
Acetonide, Triamteren, Trimethoprim, Troxerutin, Uracil, Valproinsäure,  
Vancomycin, Verapamil, Vitamine E, Zidovudine.
- 25 Weiterhin geeignete Wirkstoffe, die von der erfindungsgemäßen Vorrichtung  
abgegeben werden können, sind Prochlorperazin-edisylal, Eisen-II-sulfat,  
Aminocaprinsäure, Kaliumchlorid, Mecamylamin-hydrochlorid, Procainamid-  
hydrochlorid, Amphetamin-sulfat, Benzphetamin-hydrochlorid, Isoporterenol-

- sulfat, Methamphetamin-hydrochlorid, Phenmetrazin-hydrochlorid, Bethanecholchlorid, Methacholin-chlorid, Pilocarpin-hydrochlorid, Atropinsulfat, Methascopolamin-bromid, Isopropamid-iodid, Tridihexethylchlorid, Phenformin-hydrochlorid, Methylphenidat-hydrochlorid, Oxprenolol-hydrochlorid, Metoprolol-tartrat, Cimetidin-hydrochlorid, Diphenidol, Meclizin-hydrochlorid, Prochlorperazinmaleat, Phenoxybenzamin, Thiethylperazin-maleat, Anisindon, Diphenadion, Erythrit-tetranitrat, Dizoxin, Isofurophat, Acetazolamid, Methazolamid, Bendroflumethiazid, Chlorpropamid, Tolazamid, Chlormadinon-acetat, Phenaglycodol, Aluminium-aspirin, Methotrexat, Acetyl-sulfioxazol, , Progestine, östrogen Steroide, progestatine Steroide, Corticosteroide, 17- $\beta$ -östradiol, Ethinyl-östradiol-3-methyl-ester, Hydrocortison-acetat, Methyltesteron, 17- $\alpha$ -Hydroxyprogesteron-acetat, 19-Nor-progesteron, Norethindron, Progesteron, Norgestron, Norethynodrel u. ä.
- Beispiele für andere Wirkstoffe, die mit Hilfe der Vorrichtung abgegeben werden können, sind, Fenoprofen, Sulindac, Indoprofen, Nitroglycerin, Timolol, Alprenolol, Imipramin, Chlorpromazin, Dihydroxyphenylalanin, Pivaloxyloxyethylester von  $\alpha$ -Methyldopa-hydrochlorid, Calcium-gluconat, Eisen-II-lactat, Vincamin, Phenoxybenzamin, Blocker u. ä. Die Wirkstoffe sind bekannt aus "Pharmaceutical Sciences" von Remington, 14. Auflage, 1979, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania; "The Drug, The Nurse, The Patient, Including Current Drug Handbook", 1974-1976, von Falconer et al, Saunderson Co., Philadelphia, Pennsylvania, und "Medical Chemistry", 3. Auflage, Band 1 und 2, von Burger, Wiley-Interscience, New York.
- Repräsentative Arzneimittel, die an warmblütige Tiere, beispielsweise Wiederkäuer, mit Hilfe des erfindungsgemäßen Abgabesystems verabreicht werden können, sind u. a. Anthelmintica, wie Mebendazol, Levamisol,

Albendazol, Cambendazol, Fenbendazol, Parbendazol, Oxfendazol, Oxybendazol, Thiabendazol, Tichlorfon, Praziquantel, Morantel und Pirantel, u. ä.; Antiparasiten-Mittel, wie Avermectine und Ivermectin, wie in den US-PS 41 99 569 und 43 89 397 (Merck) und in "Science", Band 221, S. 823 –

5 828, 1983 angegeben, wo diese Ivermectin-Antiparasiten-Mittel als geeignet zur Unterstützung bei der Bekämpfung von üblicherweise bei Säugetieren auftretenden Würmern, wie Rundwürmern (Spulwürmern), Lungenwürmern u. ä., angegeben sind, und auch daß das Ivermectin geeignet ist zur

10 Behandlung von Insekteninfektionen, wie Maden, Läuse, Milbenräude u. ä.; antimikrobielle Mittel, wie Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Tetracyclin, Gentamicin, Streptomycin, Dihydrostreptomycin, Bacitracine, Erthromycin, Ampicilline, Penicilline, Cephalosporine u. ä.; Schwefel enthaltende Arzneimittel (sufa drugs), wie Sulfamethazin, Sulfathiazol u. ä.;

15 Wachstumsstimulantien, wie Monesin®-natrium und Elfazepam®; Anti-Flohmittel (defleaing agents), wie Dexamethazon und Flumethazon; die Verdauung im Pansen beeinflussende Mittel und Ionophore, wie Lasalocid, Virginamycin, Salinomycin und Ronnel; Mineralstoffe, wie Kupferoxid, Cobaltsulfat, Kaliumiodat, Zinkoxid, Mangansulfat, Zinksulfat, Selen, Natriumselenit, günstige Mineralsalze u. ä.; Antiblähmittel, wie organische

20 Polysiloxane; hormonelle Wachstumszusätze, wie Stilböstrol; Vitamine, wie Vitamine A und D; mit 500 000 : 100 000 IU/f, Vitamin E mit 500 000 IU/f u. ä.; Antienteritismittel, wie Furazolidon, Wachstumsfaktoren, Nährstoffzusätze, wie Lysinmonohydrochlorid, Methionin, Magnesiumcarbonat u. ä.;  $\beta$ -Agonisten, Elenbuterol u. ä., und chemische

25 Markierungsstoffe, wie Chromoxid, und Salze von Ytterbium und Erbium.

Die lokal wirkenden pharmazeutischen Wirkstoffe umfassen weiterhin Fungizide wie Amphotericin B, Antibiotika, wie Penicilline, Cephalosporine, Erythromycin, Tetracyclin, Aminoglycoside, antivirale Verbindungen wie

- Acyclovir, Idoxuridin, Atemverbesser wie Chlorophyll, Gewebewachstums hemmende Verbindungen, Antikariesverbindungen wie Metallfluoride, insbesondere Natriummonofluorophosphat, Zinnfluorid, Aminfluorid, Schmerzmittel wie Methylsalicylat, Lokalanästhetika wie Benzocain, orale
- 5 Antiseptika wie Chlorhexidin und dessen Salze, Hexylresorcin, Dequalinium Chlorid, Cetylpyridin Chlorid), Antientzündungsmittel, Hormone wie Oestriol, Antiplaqueverbindungen wie Chlorhexidin und dessen Salze, Octenidin, oder Mischungen von Thymol, Menthol, Methylsalicylat, Eucalyptol, Pufferverbindungen wie Calciumphosphat, Calciumcarbonat,
- 10 Natriumbicarbonat, Natrium- und Calciumhydroxid sowie Desensibilisatoren für Zähne wie z. B. Calciumnitrat.

- Desweiteren sind als aktive Wirkstoffe Desinfektiva wie Chlorverbindungen, insbesondere Calciumhypochlorit, ein Insektizid, Pestizid, Herbizid, Fungizid, oder Wachstumsförderer bzw. Düngemittel wie z. B. Stickstoff haltige
- 15 Verbindungen, insbesondere Harnstoff, Harnstoffformaldehydverbindungen, Calciumnitrat, Calciumsulfat, Calciumchlorid, Ammoniumnitrat, Ammoniumsulfat, Monoammoniumphosphat, dibasisches Ammoniumphosphat, Ammoniumphosphorsäureverbindungen, Spurenelemente für Nahrungsmittel wie Eisen, Zink, Mangan, Kupfer, Bor, Molybden oder Mischungen daraus
- 20 Wirkstoffe, die sich zur Herstellung der erfindungsgemäß transdermalen Systeme eignen sich auch Steroidhormone wie:

- Gestagen wirksame Steroidhormone, wie beispielsweise das 13-Ethyl-17 $\beta$ -hydroxy-18,19-dinor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20yl-3-on, das 13-Ethyl-17 $\beta$ -hydroxy-18,19-dinor-17 $\alpha$ -pregna-4,15-dien-20yn-3-on (=Gestoden), das 13-Ethyl-
- 25 17 $\beta$ -hydroxy-11-methylen-18,19-dinor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20yn oder das 13-Ethyl-11-methylen-17 $\beta$ -hydroxy-18,19-dinor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-3-on (3-Keto-

Desogestrel) Estrogen wirksame Steroidhormone das 3-Hydroxy-1,3,5-(10)-estratrien-17-on (=Estron), das 1,3,5(10)-Estratrien-3,17 $\beta$ -diol oder das 1,9-Nor-17 $\alpha$ -pregna-1,3,5(10)-trien-20yn-3,17 $\beta$ -diol, das 17 $\beta$ -Hydroxy-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-4en-20yn-3-on, das 14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17 $\beta$ -diol (=Cyclodiol) und das 14 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -triol (=Cyclotriol) und Kombinationen dieser Gestagene und Estrogene.

Androgen wirksame Steroidhormone wie das 17 $\beta$ -Hydroxy-4-androsten-3-on (=Testosteron) und dessen Ester oder das 17 $\beta$ -Hydroxy-1 $\alpha$ -methyl-5 $\alpha$ -androsten-3-on (=Mesterolone).

10 Antiandrogen wirksame Steroidhormone wie das 17 $\alpha$ -Acetoxy-6-chlor-1 $\beta$ ,2 $\beta$ -dihydro-3H-cyclopropa[1,2]-pregna-1,4,6-trien-3,20-dion.

Kortikoide wie das 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-Trihydroxy-4-pregnen-3,20-dion, das 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-Trihydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion, das 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-Trihydroxy-6 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnatrien-3,20-dion und das 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (=Difluocortolon) und deren Ester.

Geeignete Wirkstoffe sind ferner:

Ergolin-Derivate, wie das Lisurid, [3-(9,10-Didehydro-6-methyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-diethylharnstoff], das Bromlisurid [=3-(2-Brom-9,10-dehydro-6-methyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-diethylharnstoff], das Tergurid [=3-(6-Methyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-diethylharnstoff] und das Protergurid [=3-(6-Propyl-8 $\alpha$ -ergolinyl)-1,1-diethylharnstoff].

Antihypertonika wie das 7 $\alpha$ -Acetylthio-17 $\alpha$ -hydroxy-3-oxo-4-pregnen-21-carbonsäure- $\gamma$ -lacton und das 7 $\alpha$ -Acetylthio-15 $\beta$ -, 16 $\beta$ -methylen-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-1,4-dien-21,17-carbolacton (=Mespirenon).

5 Antikoagulantia wie die 5-[Hexahydro-5-hydroxy-4-(3-hydroxy-4-methyl-1-octen-6-ynyl)-2(1H)-pentalenyliden]]-pentansäure (=Iloprost) oder die (Z)-7-[[1R,2R,3R,5R)-5-Chlor-3-hydroxy-2-[(E)-(3R)-3-hydroxy-4,4-dimethyl-1-octenyl]-cyclopentyl]-5-heptensäure (=Nocloprost).

10 Psychopharmaka wie das 4-(3-Cyclopentyloxy-4-methoxy-phenyl-2-pyrrolidon (=Rolipram) und das 7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

Bezogen auf die Filmmasse weist der erfindungsgemäße Mehrschichtfilm vorzugsweise bis zu 30% Wirkstoff auf, ohne daß sich die mechanischen Eigenschaften des Mehrschichtfilms verändern.

15 Die zum Applikationsort gerichtete Haftschrift wird unmittelbar auf den wirkstoffhaltigen Schichten angebracht. Sie besteht erfindungsgemäß im wesentlichen aus nicht vernetzten, vorzugsweise mucoadhäsiven Polymeren, besonders bevorzugt aus Polyacrylsäure (Carbopol 934 P, ca. 80 %) und Methylcellulose (Metholose 90 SH 100, ca. 20 %) mit einer Filmdicke von vorzugsweise 5-50  $\mu$ m, besonders bevorzugt 10-30  $\mu$ m.

20 Der erfindungsgemäße Mehrschichtfilm eignet sich insbesondere als transmucosale Arzneimittelform. Diese Verwendung ist deshalb ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Der erfindungsgemäße Mehrschichtfilm wird vorzugsweise dadurch hergestellt, daß die Schichten übereinander auf einer vorzugsweise glatten



Oberfläche aufgebaut werden, indem die filmbildenden Polymeren ggf. der Vernetzer und ggf. der Wirkstoff pro Schicht jeweils durch Versprühen und Trocknen in Teilschichten aufgebracht werden.

- 5 Vorzugsweise wird jede Schicht aus 0,1-10 µm dicken Teilschichten aufgebaut.

Die Trocknung erfolgt vorzugsweise simultan mit dem Versprühen.

- 10 Als Lösungen werden vorzugsweise wässrige Lösungen eingesetzt.

Die Versprühung der filmbildenden, wässrigen Polymerlösung und des als wässrige Lösung vorliegenden Vernetzers der Deck- bzw. wirkstoffhaltigen Schicht erfolgt vorzugsweise gleichzeitig, wobei sich die Polymerlösung und der Vernetzer nach dem Versprühen vermischen und in situ vernetzen.

15

Das Einbringen des Wirkstoffes in die wirkstoffhaltige Schicht erfolgt vorzugsweise dadurch, daß der/die Wirkstoff(e) in den wässrigen Lösungen des Vernetzers gelöst oder, falls erforderlich, in Form flüssiger oder fester Teilchen emulgiert bzw. suspendiert werden. Besonders vorteilhaft ist hierbei das Eintragen von Feststoffen in die Polymerlösung, die hierbei bis zum Versprühen als Suspensionsstabilisator dient.

20

Teilschichten der wirkstoffhaltigen Schicht mit unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen und/oder unterschiedlichen Wirkstoffen lassen sich erzielen, indem die von den Düsen versprühte Lösung gewechselt wird. Lokale ggf. unterschiedliche Konzentrationen von Wirkstoffen innerhalb einer wirkstoffhaltigen Schicht werden hergestellt, indem die jeweiligen Düsen mit unterschiedlichen, ggf. unterschiedlich konzentrierten Lösungen betrieben werden.

25

30

Das Versprühen der jeweiligen zur Herstellung des erfindungsgemäßen Mehrschichtfilms benötigten Substanzen erfolgt mit Ein- Zwei- und/oder Zweistoffdüsen, deren Sprühkegel sich überlappen. Vorzugsweise bewegt sich die glatte Oberfläche, auf der der Mehrschichtfilm aufgebaut wird, unter  
5 den Sprühkegeln zyklisch hindurch.

Um den erfindungsgemäßen Mehrschichtfilm mit einer möglichst gleichmäßigen Dicke herzustellen, ist es vorteilhaft, wenn sich die Sprühkegel überlappen und sich die glatten Oberflächen, auf denen der  
10 Mehrschichtfilm aufgebaut wird, vorzugsweise unter den Düsen zyklisch hindurch bewegen.

Die große Variabilität des erfindungsgemäßen Verfahrens erlaubt es, den Schichtaufbau in umgekehrter Reihenfolge durchzuführen. So kann auch mit  
15 der Haftschrift als erste Grundlage für die darauffolgenden wirkstoffhaltigen- und Deckschichten auf der Trägeroberfläche begonnen werden.

Das Aufbringen von mehr als drei Schichten ist mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ebenfalls ohne weiteres möglich. So kann beispielsweise eine  
20 zusätzliche wirkstofffreie Sperrschicht auf der Abgabeseite zu einer Freigabeverzögerung von sonst rasch freigesetzten Wirkstoffen dienen.

Der erfindungsgemäße Mehrschichtfilm läßt sich am besten auf einer Vorrichtung herstellen, die mindestens eine Sprühvorrichtung, einen  
25 Trockner und mindestens eine Platte aufweist, die zyklisch unter der Sprühvorrichtung hindurch bewegt wird. Diese Vorrichtung ist deshalb auch Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Vorzugsweise weist die Vorrichtung mehrere Düsen auf, deren Sprühkegel  
30 sich überlappen.

Der erfindungsgemäße Mehrschichtfilm ist einfach herzustellen und für die Umwelt nicht belastend, weil wässrige Lösungen zum Einsatz kommen. Der Mehrschichtfilm haftet z.B. sehr gut auch über einen längeren Zeitraum an

der Mundschleimhaut. Probanden, denen der erfindungsgemäße Mehrschichtfilm in die Mundhöhle eingesetzt wurde, haben ein kaum störendes Fremdkörpergefühl.

- 5 Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren lassen sich Mehrschichtfilme mit einer beliebigen Schichtkombination einfach und mit einer sehr hohen Präzision herstellen.

- 10 Im folgenden wird der erfindungsgemäße Mehrschichtfilm und das erfindungsgemäße Verfahren zu dessen Herstellung anhand von Beispielen erläutert, die jedoch den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht einschränken.

**Beispiel 1: Mucoadhäsiver, wirkstofffreier Mehrschichtfilm**

Für die Herstellung von 50 g Film mit einer Oberfläche von 3472 cm<sup>2</sup>  
entsprechend 771 Filmstücken zu 4.5 cm<sup>2</sup> werden eingesetzt:

- a. Deckschicht: 835g 2 %ige Lösung aus 16.7g MHPC 100 und 819g Wasser; sowie 835g einer 0.5 %ige Lösung aus 4.17g Tannin und 831g Wasser; resultierende Schichtdicke des Teilfilms 50 µm.
- b. Potentiell zur Aufnahme von Wirkstoff geeignete Mittelschicht: 835g 2 %ige Lösung aus 16.7g MHPC 100 und 819g Wasser, sowie 835g einer 0.5 %igen Lösung aus 4.17g Tannin und 2.35 g Carbopol 934 P; resultierende Schichtdicke des Teilfilms 50 µm.
- c. Haftschicht: 842g einer 1 %igen Lösung aus 1.67 g Metholose 90 SH 100, 6.67 g Carbopol 934 P und 833g Wasser; resultierende Schichtdicke 20µm.

Die wässrigen Lösungen der Polymeren werden durch Einrühren der Polymerpulver in gereinigtes Wasser, das auf 80° C erwärmt wurde und anschließendem Kaltrühren auf Raumtemperatur mittels Flügelrührer bereitet.

Die für Deck- und Mittelschicht erforderlichen Lösungen - Polymer und Vernetzungsmittel - werden von Schlauchpumpen mit einer Fördermenge von 2,5 g.min<sup>-1</sup> geleitet und bei Düsenöffnungen von jeweils 0,5 mm mit einem Zerstäuberdruck von 1 bar auf Glasplatten im Abstand von ca. 10 cm gesprüht.

Die Düsen sind so justiert, daß sich die Kegel der Sprühstrahlen auf den Glasträgern überlappen. Zur homogenen Verteilung der Filmmasse werden die Glasträger mit gleichmäßiger Geschwindigkeit zyklisch unter dem Sprühstrahl bewegt, wie dies durch Fixierung der Glasträger auf der

5 Trommel eines mit konstanter Geschwindigkeit rotierenden Pelletierteller gewährleistet wird. In einem Zyklus können bis zu 0,5 µm dicke Filmlagen aufgesprüht werden. Die Sprühgeschwindigkeit und die Anzahl der Zyklen bestimmen damit die Dicke einer Teilschicht.

Das Trocknen der gesprühten Filme erfolgt simultan durch Zufuhr von

10 Trockenluft, die eine Temperatur von max. 60° C aufweist.

Die Herstellung der einzelnen Schichten erfolgt unmittelbar nacheinander durch Wechsel der Sprühlösungen.

15 Nach dem Trocknen läßt sich der Gesamtfilm leicht von den Glasträgern abnehmen. Er besitzt eine Dicke von 120 µm ± 4 µm.

Die mittleren Haftzeiten des Mehrschichtfilms in der Mundhöhle beträgt:

	Gingival:	470 min
20	Palatal:	210 min
	Buccal	120 min

Zum Ende der Applikation können die erfindungsgemäßen Mehrschichtfilme sehr leicht als gequollene Scheiben mit weißlicher Färbung abgenommen

25 werden.

**Beispiel 2: Mehrschichtfilm mit 1% Prednisolon**

Für die Herstellung von 50 g Film mit einer Oberfläche von 3439 cm<sup>2</sup>,  
entsprechend 764 Filmstücken von jeweils 4.5 cm<sup>2</sup> werden eingesetzt:

- 5 a. Deckschicht: 825 g 2 %ige Lösung aus 16.5 g MHPC 100 und 809 g  
Wasser, sowie 825 g 0.5%ige Lösung aus 4.1 g Tannin und 821 g  
Wasser; resultierende Schichtdicke 50 µm.
- 10 b. Wirkstoffhaltige Schicht: 825 g 2%ige Lösung aus 16.5 g MHPC 100, 0.48  
g feindispersen Prednisolon und 808 g Wasser, sowie 825 g Lösung aus  
4.1 g Tannin und 821 g Wasser; resultierende Schichtdicke 50 µm.
- c. Haftschrift: 833 g 1 %ige Lösung aus 6.67 g Carbopol 934 P, 1.67 g  
MHPC 100 und 825 g Wasser; resultierende Schichtdicke 20 µm.
- 15 Die Herstellung erfolgt wie in Beispiel 1 beschrieben. Zum Aufbau der  
wirkstoffhaltigen Schicht wird, abweichend von Beispiel 1 eine 2%ige MHPC  
Lösung eingesetzt, in der mikronisiertes Prednisolon durch Einrühren  
während der Abkühlphase der Lösung suspendiert wird.
- 20 Die Gesamtfilmdicke beträgt nach dem Trocknen 120µm  $\pm$  4 µm

**Beispiel 3: Mehrschichtfilm mit 1.3% Prednisolon und verstärkter  
Deckschicht**

- 25 Für die Herstellung von 50 g Film mit einer Gesamtfläche von 3069 cm<sup>2</sup>  
entsprechend 682 Filmstücken von 4.5 cm<sup>2</sup> werden eingesetzt:

- a. Deckschicht: 937 g 2 %ige Lösung aus 18.73 g MHPC 100 und 918 g Wasser, sowie 937 g 0.5%ige Lösung aus 4.72 g Tannin und 933 g Wasser; resultierende Schichtdicke 64  $\mu\text{m}$ .
- 5 b. Wirkstoffhaltige Schicht: 737 g 2 %ige Lösung aus 14.73 g MHPC 100, 0.65g feindispersem Prednisolon und 722 g Wasser, sowie 737 g 0.5 %ige Lösung aus 3.68 g Tannin und 734 g Wasser; resultierende Schichtdicke 50  $\mu\text{m}$ .
- 10 c. Haftschrift: 736 g 1%ige Lösung aus 5.89 g Carbopol 934 P, 1.47 g MHPC 100 und 729 g Wasser; resultierende Schichtdicke 20  $\mu\text{m}$ .

Die Herstellung erfolgt wie in Beispiel 1 bzw. Beispiel 2 beschrieben. Die Filmdicke des Gesamtfilms beträgt nach dem Trocknen 134  $\mu\text{m} \pm 5 \mu\text{m}$ .

15

#### **Beispiel 4: Mehrschichtfilm mit 4.6% Prednisolon**

Für die Herstellung von 50 g Film mit einer Gesamtfläche von 3314  $\text{cm}^2$   
20 entsprechend 736 Filmstücken von 4.5  $\text{cm}^2$  werden eingesetzt:

- a. Deckschicht: 796 g 2%ige Lösung aus 15.91 g HPMC 100 und 780 g Wasser, sowie 796 g 0.5%ige Lösung aus 4 g Tannin und 792 g Wasser; resultierende Schichtdicke 50  $\mu\text{m}$ .
- 25 b. Mittelschicht: 796 g 0.5%ige Lösung aus 15.91 g MHPC 100, 2.29 g feindispersem Prednisolon und 778 g Wasser, sowie 796 g 0.5%ige Lösung aus 4 g Tannin und 792 g Wasser; resultierende Schichtdicke 50  $\mu\text{m}$ .

- c. Haftschrift: 795 g 1%ige Lösung aus 6.3 g Carbopol 934 P, 1.59 g MHPC 100 und 787 g Wasser; resultierende Schichtdicke 20  $\mu\text{m}$ .

- 5 Die Herstellung erfolgt wie im Beispiel 2. beschrieben. Die Schichtdicke des Gesamtfilms beträgt 120  $\mu\text{m} \pm 5 \mu\text{m}$ .

- Die erfindungsgemäß beschriebenen Mehrschichtfilme mit Carbopol 934 P und Metholose 90 SH 100 als Haftschrift weisen im in vivo-Test eine
- 10 unerwartet gute Haftfähigkeit an unterschiedlichen Applikationsstellen in der Mundhöhle auf, wobei die sensorischen Eindrücke von Probanden sich auf ein kaum störendes Fremdkörpergefühl.



**Patentansprüche:**

1. Mehrschichtfilm aus filmbildenden Polymeren mit einer Deckschicht,  
mindestens einer wirkstoffhaltigen Schicht und einer Haftschicht,  
5 dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht und/oder die  
wirkstoffhaltige Schicht aus in situ vernetzten hydrophilen Polymeren  
bestehen.
2. Mehrschichtfilm gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die  
10 Schichten jeweils zwischen 30 und 100 µm dick sind.
3. Mehrschichtfilm gemäß einem der Ansprüche 1-2, dadurch  
gekennzeichnet, daß die Deckschicht und/oder die wirkstoffhaltige  
Schicht auf Celluloseether, vorzugsweise Hydroxyethylcellulose,  
15 Methylcellulose, besonders bevorzugt Methylhydroxypropylcellulose  
basiert, wobei die Celluloseether vorzugsweise mit phenolischen  
Substanzen, besonders bevorzugt mit Tannin vernetzt sind.
4. Mehrschichtfilm gemäß einem der Ansprüche 1-2, dadurch  
20 gekennzeichnet, daß die Deckschicht und/oder die wirkstoffhaltige  
Schicht auf anionischen Polymeren, vorzugsweise  
Natriumcarboxymethylcellulose, Polyacrylate oder Carragenate,  
besonders bevorzugt Natriumalginat basiert, wobei die anionischen  
Polymere vorzugsweise mit anorganischen Ionen, besonders  
25 bevorzugt Kalciumionen, oder vorzugsweise mit Polykationen,  
besonders bevorzugt Chitosan vernetzt sind.

5. Mehrschichtfilm gemäß einem der Ansprüche 1-4, dadurch gekennzeichnet, daß die Deckschicht Hilfsstoffe, vorzugsweise Farbstoffpigmente und/oder Geschmacksstoffe enthält.
- 5 6. Mehrschichtfilm nach einem der Ansprüche 1-5, dadurch gekennzeichnet, daß die Haftschrift Methylhydroxypropylcellulose und Polyacrylsäure enthält.
7. Mehrschichtfilm nach einem der Ansprüche 1-6, dadurch gekennzeichnet, daß er mehrere Wirkstoffe aufweist.
- 10 8. Mehrschichtfilm gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß jede wirkstoffhaltige Schicht jeweils mindestens einen Wirkstoff enthält.
- 15 9. Mehrschichtfilm gemäß einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, daß der/die Wirkstoff(e) in jeder wirkstoffhaltigen Schicht jeweils gleichmäßig verteilt oder auf Teilsegmente konzentriert ist(sind).
- 20 10. Mehrschichtfilm nach einem der Ansprüche 1-9, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe Duftstoffe, Pflanzenschutzmittel, pharmazeutische Wirkstoffe, Vitamine, Nährstoffe und/oder Düngemittel sind.
- 25 11. Verwendung des Mehrschichtfilms gemäß einem der Ansprüche 1-10 als transmucosale Arzneimittelform.

12. Verfahren zur Herstellung des Mehrschichtfilms gemäß einem der Ansprüche 1-10, dadurch gekennzeichnet, daß die Schichten übereinander auf einer vorzugsweise glatten Oberfläche aufgebaut werden, indem die filmbildenden Polymeren, ggf. der Vernetzer und  
5 ggf. der Wirkstoff pro Schicht in Teilschichten jeweils durch Versprühen und Trocknen aufgebracht werden.
13. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung der Deck- und der wirkstoffhaltigen Schicht(en) eine  
10 Lösung der filmbildenden Polymeren und das Vernetzungsmittel gleichzeitig versprüht werden.
14. Verfahren gemäß dem Anspruch 12 oder 13, dadurch  
15 gekennzeichnet, daß das Versprühen mit mindestens einer Ein-, Zwei- oder Dreistoffdüse erfolgt.
15. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 12-14, dadurch  
20 gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einer wässrigen Lösung der Vernetzungskomponente vorzugsweise gelöst, emulgiert oder suspendiert vorliegt.
16. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 12-15, dadurch  
25 gekennzeichnet, daß die für die Herstellung einer Schicht erforderlichen Lösungen übereinander auf eine Platte gesprüht werden, wobei sich die Sprühkegel überlappen und die Platte sich zyklisch unter den Sprühkegeln durchbewegt.

17. Vorrichtung zur Herstellung eines Mehrschichtfilms gemäß einem der Ansprüche 1-10, aufweisend mindestens eine Sprühvorrichtung, einen Trockner und mindestens eine Platte, die zyklisch unter der Sprühvorrichtung durchgeführt wird.

5